

LUCAS NÓBILO PASCOALINO

Efeitos da atividade física aeróbia sobre a pressão arterial sistêmica e rigidez arterial em pacientes submetidos a transplante cardíaco

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pascoalino, Lucas Nóbilo

Efeitos da atividade física aeróbia sobre a pressão arterial sistêmica e rigidez arterial em pacientes submetidos a transplante cardíaco / Lucas Nóbilo Pascoalino. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1.Exercício aeróbio 2.Transplante de coração 3.Hipertensão
4.Monitorização ambulatorial da pressão arterial 5.Rigidez vascular 6.Norepinefrina
7.Pulso arterial 8.Frequência cardíaca

USP/FM/DBD-276/12

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a uma pessoa muito especial, minha esposa e grande amiga, Bernine Gilganéia Melo Pascoalino, pelo apoio total, pelo impulso e incentivo para que eu realizasse esta tese. A plantação é livre, mas a colheita é obrigatória. Meu eterno reconhecimento.

Aos meus filhos Bruno Santos Pascoalino e Mariana Melo Pascoalino, que em muitos momentos foram privados de minha presença física e psicológica para que eu pudesse concluir esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários participantes deste estudo, pelo bem que fazem a si mesmos, uns aos outros, à ciência e principalmente a mim, pelo convívio sadio, respeitoso e pelas amizades criadas. Tenham a certeza que sem vocês, este trabalho não seria possível.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, diretor da unidade clínica de Insuficiência Cardíaca e Transplante do InCor-HC/FMUSP, por disponibilizar e me aceitar como estagiário do Laboratório de ICC e Transplante do InCor.

Ao Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, por toda disponibilidade prestada na realização dos exames de velocidade de onda de pulso e conhecimentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Fernando Bacal por sempre me esclarecer de prontidão à todas as minhas dúvidas mais complexas e clarificá-las de forma tão precisa e serena que somente com o arsenal de conhecimentos que detém é possível.

À Profa. Dra. Silvia Ayub por sempre me ajudar na coleta de informações sobre os pacientes com transplante cardíaco do InCor, e dados sobre o transplante cardíaco no Brasil.

A todos os funcionários do Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do InCor-HC/FMUSP, especialmente à Maria Cecília Alves Lima, por todo o auxílio prestado, pela paciência e pela amizade criada ao longo desses anos.

A todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do InCor- HC/ FMUSP, em especial à Marli Rafael da Silva Cruz, por todas as orientações prestadas, tanto para a realização das análises bioquímicas presentes neste trabalho, quanto na aquisição dos materiais necessários para sua execução.

Às técnicas em enfermagem Maria da Conceição Rosa Santana e Tânia de Barros Nicoletti Shinzato, da unidade de endoscopia do InCor-HC/FMUSP, pelas carinhosas e precisas punções para coletas sanguíneas realizadas na presente pesquisa.

A todos os amigos(as), e colegas pesquisadores(as) do Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do InCor, especialmente à Aline Tavares, pelas revisões realizadas, pelos conselhos, críticas, palpites e todas as trocas de conhecimentos que foram muito valiosas ao longo de todos esses anos.

À Profa. Cláudia Maria Marrofino Simões pelas revisões e contribuições sempre pontuais e de grande valia.

À Dra. Veridiana Moraes D'Avila, pelo incentivo inicial e por me apresentar ao grupo de estudos do Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do InCor e me dar a oportunidade de fazer parte do mesmo.

Aos colegas e amigos(as) pós-graduandos, especialmente ao Miguel Morita Fernandes da Silva, por me ajudar nos momentos mais críticos com a sabedoria e paciência que só tem quem passa pelo mesmíssimo processo.

A todos(as) professores(as) que tive o privilégio de frequentar as aulas dos programas de pós-graduação da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Carlos, pelos ensinamentos que levarei para a vida toda.

Às instituições que financiaram esta pesquisa, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, através de auxílio à pesquisa (FAPESP # 2007/05639-9) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, através do Programa de Demanda Social.

À minha mãe, Maria Cecília Pascoalino, pelo apoio financeiro no início dos estágios no laboratório de pesquisa.

Ao meu pai, Wagner Jesus Pascoalino, e a minha segunda mãe Maria Inês Rodrigues Ferreira, pelo apoio financeiro e moral que sempre prestaram ao meu filho Bruno, o que me confortou e me tranqüilizou nos momentos em que precisei distanciar-me para a realização desta.

E Finalmente, o meu maior agradecimento ao meu orientador, Professor Dr. Guilherme Veiga Guimarães, por tudo que me ensinou paulatinamente, pela confiança em mim depositada, por entender minhas dificuldades e limitações,

pela clareza e franqueza com que sempre lida com todos que o cercam, e pelas incansáveis e valiosíssimas revisões realizadas. Por ser sempre sincero e, principalmente, pela oportunidade e o privilégio do convívio ao longo de todos esses anos, com essa pessoa que pressuponho fazer parte da elite intelectual e acadêmica de nosso país.

Muito Obrigado!

“Man's mind stretched to a new idea never goes back to its original dimensions”

Olivier Wendell Holmes, Jr (1841-1935)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 - INTRODUÇÃO	1
2 - OBJETIVO	7
3 - MÉTODOS	9
3.1 - Casuística	9
3.2 - Dinâmica do estudo	12
3.3 - Ergoespirometria	14
3.4 - Limiares metabólicos	15
3.6 - Medida da rigidez arterial	16
3.7 - Análise Bioquímica	18
3.8 - Programa de exercícios	18
3.9 - Grupo controle	20
4 - Resultados	22
5 - Discussão	33
5.1 - Monitorização ambulatorial da pressão arterial	33
5.2 - Rigidez arterial	34
5.3 - Norepinefrina	36
5.4 - Consumo de Oxigênio	37
5.5 - Limitações do estudo	38
5.6 - Implicações clínicas	38
6 - CONCLUSÕES	41
7 - ANEXOS	43
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

RESUMO

Pascoalino LN. *Efeitos da atividade física aeróbia sobre a pressão arterial sistêmica e rigidez arterial em pacientes submetidos a transplante cardíaco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 65p.

O transplante cardíaco permanece sendo o procedimento de escolha para a insuficiência cardíaca refratária, apresentando resultados favoráveis em termos da sintomatologia, qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. A hipertensão arterial sistêmica aparece como a comorbidade de maior incidência neste grupo de pacientes, chegando a 95% após cinco anos. O efeito do exercício físico sobre a dinâmica do comportamento tensional na monitorização da pressão arterial ambulatorial durante 24 horas (MAPA-24h) e da rigidez arterial não tem sido estudado neste grupo de pacientes. Nós avaliamos os efeitos da atividade física aeróbia sobre a dinâmica do comportamento tensional na MAPA-24h, rigidez arterial e as variáveis cardiovasculares em indivíduos após um ano de transplante cardíaco. Trinta e nove pacientes de ambos os sexos, randomizados para grupo treino (GT) (n = 29; 45 ± 13 anos) ou grupo controle (GC) (n = 9; 51 ± 11 anos) realizaram, antes e após o período de 12 semanas de seguimento, exames de MAPA-24h, velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP) e teste de esforço cardiopulmonar, com coletas de amostras sanguíneas para dosagem de norepinefrina (Nor) (repouso e pico). Treinamento físico aeróbio foi realizado três vezes por semana, sendo duas supervisionadas e uma não supervisionada, durante 40 minutos inicialmente com a frequência cardíaca monitorada em 80% do ponto de compensação respiratória. O GT apresentou redução significativa da pressão arterial sistólica nos períodos da média das 24 horas (de 120 ± 11 para 116 ± 14mmHg, $p < 0,05$) e vigília (de 123 ± 11 para 118 ± 13mmHg, $p < 0,05$). A pressão arterial diastólica apresentou redução significativa para os três períodos sendo na média das 24 horas (de 81 ± 9 para 74 ± 9mmHg, $p < 0,001$), vigília (de 83 ± 9 para 75 ± 10mmHg, $p < 0,001$) e noturno (de 77 ± 10 para 71 ± 10mmHg, $p < 0,001$). A VOP não apresentou redução significativa após o período de seguimento para ambos os grupos; GT (de 10,0 ± 1,9 para 9,7 ± 1,9m/s, $p = ns$) e GC (de 10,3 ± 2,2 para 10,4 ± 2,8m/s, $p = ns$), porém os níveis da Nor tiveram aumento significativo no pico do exercício no grupo GT (de 2386 ± 1274 para 3292 ± 1410 pg/ml $p < 0,01$) e também em relação ao grupo GC pós seguimento (3292 ± 1419 versus 2178 ± 659 pg/ml, $p < 0,05$). O treinamento físico aeróbio reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 4,7/7,5 mmHg durante a vigília e em 3,5/5,8 mmHg durante o sono após TX, além de melhorar o condicionamento cardiorrespiratório com aumento do VO_{2pico} , $FC_{máx}$ e do tempo de exercício.

Descritores: exercício aeróbio; transplante de coração; hipertensão; monitorização ambulatorial da pressão arterial; rigidez vascular; norepinefrina; pulso arterial; frequência cardíaca.

ABSTRACT

Pascoalino LN. Effects of aerobic physical activity on blood pressure and arterial stiffness in patients undergoing cardiac transplantation [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 65p.

Cardiac transplantation remains the procedure of choice for refractory heart failure, with favorable results in terms of symptoms, quality of life and patient survival. Hypertension appears as a higher incidence of comorbidity in this group of patients, reaching 95% after five years. However, the effect of exercise training in the behavior of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and arterial stiffness has not been studied in this group of patients. We assessed the effects of aerobic physical activity in the behavior of ABPM, arterial stiffness and cardiovascular variables in patients being heart transplanted for a year or more. Thirty-nine patients of both genders were evaluated, then randomized to either training group (TG) (n = 29, 45 ± 13 years) or control group (CG) (n = 9, 51 ± 11 years) and reevaluated after 12 weeks of follow-up. Pre and post evaluations combined examinations of ABPM, carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and graded exercise test, with collections of blood samples for measurement of norepinephrine (Nor) (rest and peak). Aerobic exercise was performed in the TG three times-a-week, two supervised and one unsupervised for 40 minutes initially at an intensity of 80% of heart rate achieved at the respiratory compensation point. The TG showed a significant reduction in systolic blood pressure during average of 24 hours (from 120 ± 11 to 116 ± 14mmHg, p < 0.05) and diurnal cycle (from 123 ± 11 to 118 ± 13mmHg, p<0.05). Diastolic blood pressure decreased significantly for the three periods, the average of 24 hours (from 81 ± 9 to 74 ± 9mmHg, p<0.001), diurnal cycle (from 83 ± 9 to 75 ± 10mmHg, p < 0.001) and nighttime (from 77 ± 10 to 71 ± 10mmHg, p < 0.001). The PWV showed no significant reduction after the follow-up period for both groups; TG (from 10.0 ± 1.9 to 9.7 ± 1.9m/s, p = ns) and CG (from 10.3 ± 2.2 to 10.4 ± 2.8m/s, p = ns) and the levels of the Nor had a significantly higher peak exercise in TG (from 2386 ± 1274 to 3292 ± 1410 pg/ml p <0.01) and also in relation to the control group after follow-up (3292 ± 1419 versus 2178 ± 659 pg / ml, p <0.05). The exercise training reduced both systolic and diastolic blood pressure in 4.7 and in 7.5 mmHg during daytime, respectively. Reduction also happened during nighttime in 3.5 and in 5.8 mmHg for these variables, respectively. Exercise training improved VO_{2peak}, HR_{max} and time of exercise (cardiorespiratory fitness) after follow-up, as well.

Descriptors: aerobic exercise; heart transplantation, hypertension; ambulatory blood pressure monitoring; vascular stiffness; norepinephrine; pulse; heart rate.

1 - INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome debilitante e progressiva com grande incidência na população mundial, sendo a via final comum da maioria das cardiomiopatias.^{1,2,3,4,5} Apesar das medidas terapêuticas empregadas terem relativo sucesso quanto à melhora da qualidade de vida e dos sintomas, como fadiga e dispnéia a taxa de mortalidade por IC ainda é preocupante, chegando a 60% no terceiro ano dessa síndrome.^{6,7}

Assim, o transplante cardíaco (TX) é o procedimento indicado para o restabelecimento da capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com IC refratários ao tratamento. No Brasil, o TX é realizado desde 1967 e desde então, com a melhora da técnica cirúrgica, da captação de órgãos e do aperfeiçoamento da terapia imunossupressora, atualmente 16 diferentes centros brasileiros realizam o TX com resultados favoráveis em termos da sintomatologia, da qualidade de vida e com sobrevida de 62,7% no 1º ano e 53,5% após quatro anos no Estado de São Paulo.⁸

As técnicas cirúrgicas de TX ortotópico utilizadas são a clássica, que se dá pela anastomose entre os átrios do doador e receptor, resultando em cavidades atriais com volume e geometria anormal,⁹ e a bicaval, com excisão completa dos átrios e anastomoses diretas sobre as veias pulmonares e veias cavas. A técnica bicaval por ser considerada um procedimento cirúrgico mais simples e apresentar menor incidência de complicações é frequentemente mais utilizada.^{10,11} Além disso, ocorre maior reinervação parassimpática quando

comparada a clássica, o que pode ter relevância clínica com uma melhor adaptação cardiovascular em repouso e durante as atividades habituais.¹²

No entanto, o efeito benéfico obtido com a restauração da função hemodinâmica pós-TX, resulta em normalização parcial da capacidade física, tendo como referência o padrão da normalidade para a faixa etária.¹³ Alguns fatores têm sido especulados para essa normalização parcial,¹⁴ como a associação da doença de base a outras doenças,^{15, 16} tempo de isquemia do órgão transplantado,¹ diferença de superfície corpórea,¹⁷ rejeição,¹⁸ técnica cirúrgica,¹² além da medicação imunossupressora,¹⁹ que influenciam os mecanismos de controle hemodinâmicos e, por consequência, limitam a capacidade funcional do receptor.²⁰ Outro fator que contribui para essa limitação após o TX é a secção da via eferente do sistema nervoso autonômico do coração, que leva a um controle ineficiente da frequência cardíaca,²¹ com resposta elevada no repouso e deprimida durante o exercício.^{22, 23, 24}

A terapia imunossupressora, condição *sine qua non* após o TX, tem contribuído substancialmente para a redução dos eventos de rejeição ao órgão transplantado, da mortalidade e do período de internação desses pacientes.²⁵ Entretanto, seu uso está relacionado a diversos efeitos colaterais, sendo os mais comuns a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e nefrotoxicidade.^{26, 27} Dentro da terapêutica medicamentosa, os inibidores da calcineurina têm como mecanismo de ação o bloqueio da expressão de genes de ativação das células T do sistema imunológico,²⁸ no entanto, tem sido sugerido que a inibição desta proteína fosfatase em outros tecidos do organismo como nos rins, muscular liso e nervoso gera um aumento da concentração de sódio, da retenção hídrica, da

vasoconstrição e da atividade simpática que influenciam no aumento da pressão arterial sistêmica;^{29, 30} a associação desses fatores contribuem para o aumento na prevalência de comorbidades pós-TX, sendo que após cinco anos 95% apresentam HAS, 81% hiperlipidemia, 50% vasculopatias, 33% insuficiência renal e 32% diabetes tipo II.³¹

Deste modo, a HAS surge como a comorbidade de maior incidência neste grupo de pacientes e apresenta-se como uma doença de alto fator de risco associado ao aumento de todas as causas de mortalidade cardiovascular na população em geral.^{32, 33} Entretanto, o seu aparecimento não está unicamente relacionado ao uso de medicação imunossupressora. Pacientes pós-transplante de pulmão ou de fígado, que também recebem medicação imunossupressora, apresentaram incidência menor de HAS quando comparados ao de coração.^{34, 35}

Desta maneira, o aparecimento da HAS pós-TX associa-se também à denervação cardíaca,³⁶ que gera um aumento da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos^{37, 38, 39, 40} resultando em um incremento da ativação simpática associado a dessensibilização barorreflexa,^{41, 24} e hipersensibilização da ação dos vasoconstritores.^{42, 43, 44, 45} Assim, em estudo comparativo entre TX ortotópico, com secção, e heterotópico, com preservação da via eferente do sistema nervoso autonômico do coração, evidenciou que a secção contribuiu para o aumento da pressão arterial sistêmica.⁴⁶

Além disso, fatores periféricos como hipotrofia muscular, aumento da resistência vascular^{47, 48, 49, 50} e nefrotoxicidade,⁵¹ bem como, as alterações na via regulatória entre o óxido nítrico e o monofosfato cíclico de guanosina,⁵² e

redução da produção de prostaciclina^{53, 54} levam a inibição da vasodilatação endotélio-dependente potencializando os mecanismos da HAS.

Outro fator relacionado ao desenvolvimento da HAS é o nível de atividade física; em indivíduos sedentários o risco de desenvolvê-la é 60% a 70% maior quando comparados aos indivíduos fisicamente ativos.⁵⁵ Dessa maneira, a atividade física tem sido indicada na prevenção primária e secundária das doenças crônico-degenerativas na população em geral e específica.^{56, 57}

A atividade física moderada, como parte integrante da terapia não medicamentosa para o tratamento da HAS,^{33, 58, 59} tem apresentando resultados favoráveis na sua redução com diminuição média da pressão arterial de 7 mmHg.⁶⁰ Outro benefício do exercício físico é sua associação inversa com a rigidez arterial,^{61, 62, 63} fator esse diretamente relacionado à HAS.⁵⁸ Nesse sentido, a atividade física tem sido indicada com o objetivo de reduzir as comorbidades associadas após o TX.^{6, 64, 65, 66}

Além disso, a atividade física também tem demonstrado melhorar significativamente a resposta cardiorrespiratória e a função endotelial,⁶⁷ respostas estas com papel importante tanto no controle quanto na redução da HAS.^{32, 33, 58, 68}

Alguns dos mecanismos envolvidos na redução da pressão arterial após o treinamento físico aeróbio podem ser explicados pelo meio das adaptações neuro-hormonais, vasculares e estruturais que procedem numa menor resistência vascular periférica,⁴⁷ com redução na produção de catecolaminas e melhora da sensibilidade à insulina,⁶⁹ atenuação da resposta α -adrenérgica

para norepinefrina (Nor),⁷⁰ alterações na produção e ação de vasoconstritores e vasodilatadores locais, como o óxido nítrico e a endotelina-1,⁷¹ o remodelamento e a angiogênese vascular.⁷²

A prescrição da atividade física para os pacientes pós-TX tem demonstrado ser segura e eficaz.⁷³ Resultado de meta-análise confirma os efeitos benéficos do exercício físico sobre a capacidade física, força muscular, resposta cronotrópica⁷⁶ e qualidade de vida desses pacientes.^{11,74} Apesar do seu efeito sobre o sistema imunológico ser pouco descrito na literatura, a atividade física pós-TX mostrou não aumentar o número de episódios de rejeição e infecção nessa população.²⁰

Embora alguns estudos comprovem o efeito benéfico da atividade física sobre a pressão arterial sistêmica, não há estudos que avaliem seus efeitos sobre monitorização ambulatorial da pressão arterial durante 24 horas (MAPA-24h) e rigidez arterial, nessa população específica de pacientes pós-TX. A hipótese do presente estudo foi que o treinamento físico aeróbio reduz a rigidez arterial e a pressão arterial sistêmica em pacientes pós-TX.

OBJETIVO

2 - OBJETIVO

Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio nas variáveis cardiopulmonares, pressão arterial sistêmica na MAPA-24h e rigidez arterial em pacientes submetidos ao TX ortotópico.

MÉTODOS

3 - MÉTODOS

3.1 - Casuística

Utilizamos o site www.openepi.com para a realização do cálculo amostral, usando como base os dados de estudos prévios com exercício físico e hipertensão, a realização do cálculo amostral tivemos como base dados, estudos prévios com exercício e hipertensão,^{32, 57, 75, 76} com expectativa de redução ≥ 2 mmHg na pressão arterial sistólica no grupo treino e sem alterações para o grupo controle. O cálculo amostral com poder estatístico de 85%, $p < 0,05$ foi de 42 pacientes pós-TX, numa proporção de 4:1 sendo 33 no Grupo Treino (GT) e nove no Grupo Controle (GC).

Foram referenciados 142 pacientes após um ano de TX do Ambulatório de IC e transplante do Instituto do Coração – HCFMUSP. Como critérios de inclusão foram considerandos apenas aqueles com idade superior a 20 e inferior a 60 anos, com a medicação otimizada e sem modificação na medicação e conduta terapêutica há pelo menos seis meses, sem contra-indicações cardiovasculares, sem limitações ao esforço físico e que apresentavam pressão arterial ambulatorial controlada ($\leq 140/90$ mmHg).

Os critérios de exclusão foram portadores de doenças neuromusculares, incapacidade física para a realização do teste ergoespirométrico, doença pulmonar obstrutiva crônica e rejeição do enxerto nas últimas 8 semanas. Durante o seguimento também foram excluídos os pacientes que se ausentaram por mais de cinco aulas consecutivas; não cumpriram 70% do

período total do protocolo ou tiveram alguma alteração na dose e/ou no tipo de medicamento administrado. A caracterização do grupo encontra-se na Tabela 1.

Esse protocolo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes forneceram o termo de consentimento livre e esclarecido por escrito antes da participação neste estudo.

Tabela 1. Características dos grupos com Transplante Cardíaco.

	Total	GT	GC	P
n	38	29	9	
Sexo m/f	27/11	22/7	5/4	ns
Idade (anos)	44 ± 13	45 ± 13	51 ± 11	ns
Peso (kg)	72 ± 13	73 ± 13	67 ± 12	ns
Altura (m)	1,65 ± 0,08	1,65 ± 0,08	1,61 ± 0,07	ns
IMC (kg/m ²)	26 ± 4	26 ± 5	25 ± 4	ns
Tempo de TX (anos)	6,1 ± 4,2	6,1 ± 4,2	5,8 ± 4,8	ns
Medicação % (mg/dia)				
Prednisona	61 (5 ± 4)	45 (4 ± 1)	77 (8 ± 6)	ns
Azatioprina	27 (77 ± 26)	20 (63 ± 25)	33 (67 ± 29)	ns
Micofenolato de mofetil	60 (789 ± 584)	65 (1320 ± 401)	55 (1212 ± 466)	ns
Inibidor da calcineurina	100 (175 ± 48)	100 (191 ± 41)	100 (180 ± 54)	ns
Inibidor da TOR	2 (2 ± 0)	3 (2 ± 0)	0 (0 ± 0)	ns
Inibidor do canal de Ca ⁺	88 (127 ± 80)	75 (109 ± 60)	100 (151 ± 78)	ns
Anti-coagulante	8 (2 ± 1)	10 (2 ± 1)	0 (0 ± 0)	ns
Diuréticos	20 (36 ± 9)	20 (35 ± 10)	20 (40 ± 0)	ns
Hidroclorotiazida	13 (27 ± 3)	15 (28 ± 3)	11 (25 ± 0)	ns
Anti-depressivo	8 (100 ± 71)	5 (50 ± 0)	11 (150 ± 0)	ns

GT: grupo treino; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corpórea; TX: transplante cardíaco; ECA: enzima de conversão da angiotensina; Ca: cálcio; TOR: target of rapamicina.

3.2 - Dinâmica do estudo

Foram contatados e convidados a participarem do estudo 142 pacientes entre Maio de 2008 e Agosto de 2010. Desses, 52 aceitaram participar do estudo. Entretanto, 10 pacientes não concluíram todo o processo de avaliações: um paciente veio a óbito, decorrente da doença vascular do enxerto, três apresentaram reativação da doença de Chagas e foram orientados a não realizarem atividades físicas, um paciente alegou problemas pessoais e abandonou as avaliações e cinco não se adaptaram aos procedimentos do teste ergoespirométrico (Figura 1).

Todos os participantes do estudo foram submetidos, pré e pós 12 semanas de seguimento (treinamento ou controle) a exames de ergoespirometria, exames laboratoriais para dosagem de catecolaminas, MAPA-24h e avaliação da rigidez arterial pela velocidade da onda de pulso (VOP).

No primeiro dia de avaliação, os pacientes realizaram o teste de esforço ergoespirométrico com dosagem de catecolaminas em repouso e no pico do exercício, após 24 horas da realização do teste de esforço, os pacientes colocavam o monitor para realização da MAPA-24h e, após a retirada do monitor foi avaliada a rigidez arterial pela VOP.

Após as avaliações, a cada bloco de cinco, os pacientes eram randomizados, sendo 4 com a indicação treino e um controle. Foi convidado um pesquisador externo para randomização dos grupos.

Os integrantes do GT (n=29) foram submetidos ao programa de atividade física 3 vezes por semana, sendo 2 vezes supervisionada e 1 vez não supervisionada. Os integrantes do GC (n=9) foram orientados a manter suas atividades do dia a dia.

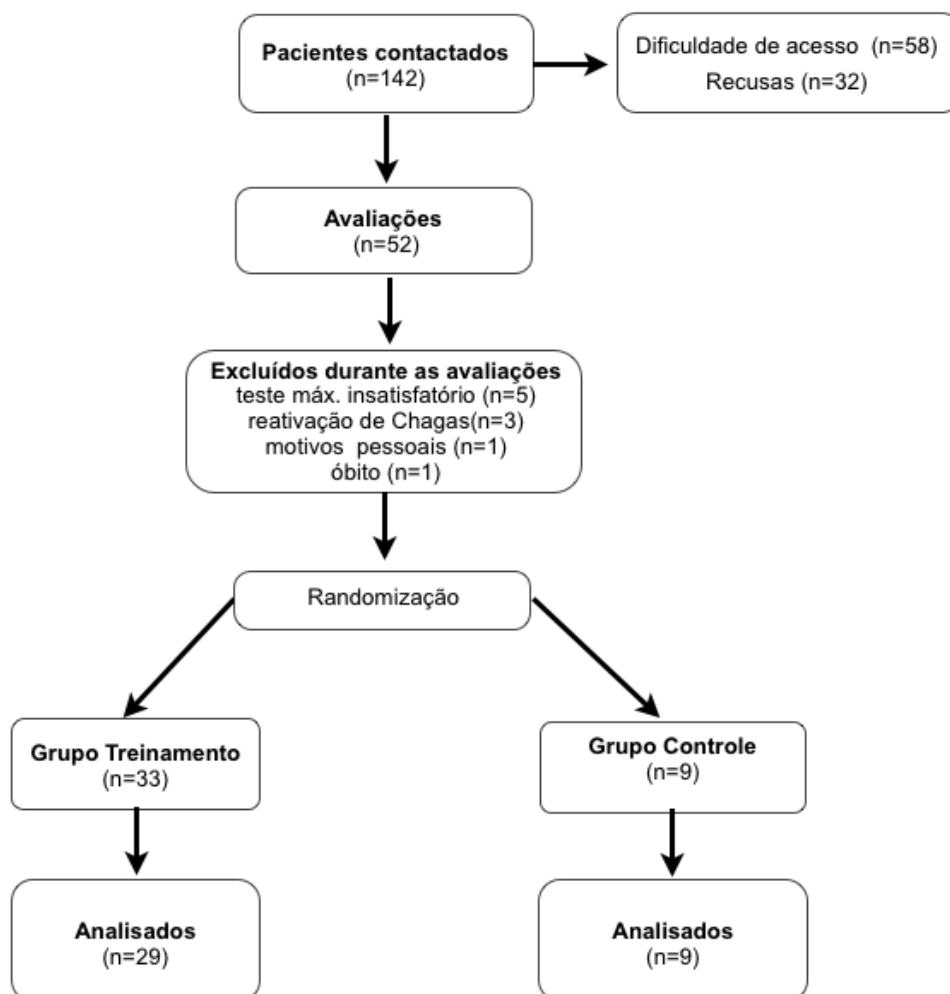


Figura 1. CONSORT

3.3 - Ergoespirometria

Os pacientes foram submetidos à teste de esforço cardiopulmonar em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA), segundo protocolo de Naughton modificado,⁷⁷ pelo menos duas horas após refeição leve e foram orientados a evitar o consumo de bebidas contendo cafeína no dia do exame. Os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C).

Após dois minutos em repouso, na posição ereta, os pacientes foram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispnéia ou fadiga. Durante o período inicial de repouso, de exercício e de recuperação, foram submetidos a monitorização contínua de ritmo cardíaco, ventilação pulmonar, concentração de oxigênio e de dióxido de carbono no ar inspirado e expirado, e a medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica. O ritmo cardíaco foi monitorizado continuamente através de 12 derivações (Marquette MAX 1, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA). A ventilação e as concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono foram medidas, respiração a respiração (SensorMedics, modelo Vmax 229, Yorba linda, CA, EUA). O consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) foi considerado como o valor mais alto atingido durante o exercício. A pressão arterial foi monitorizada pelo monitor multiparamétrico HP68S (Hewlett-Packard, EUA), empregando transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (Hewlett-Packard, EUA).

3.4 - Limiares metabólicos

Os limiares ventilatórios, anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratório (PCR), foram determinados por dois investigadores e na dúvida, foi solicitada a opinião de um terceiro. O critério para determinação do LA foi quando a relação entre a ventilação (VE) e o consumo de oxigênio (VO_2), (VE/VO_2) e a pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($P_{et} O_2$), alcançaram valores mínimos antes de começarem a subir e, pelo incremento não linear da relação entre a produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o VO_2 . O PCR foi determinado quando a relação entre a VE e a VCO_2 (VE/VCO_2), alcançou valor mínimo antes de começar a subir e a pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração ($P_{et} CO_2$) alcançou nível máximo antes de começar a diminuir.

3.5 - MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial ambulatorial foi medida, de acordo com a IV Diretriz para uso da MAPA-24h,⁷⁸ no braço não dominante, usando o aparelho oscilométrico de monitoração da pressão arterial Spacelabs modelo 90207-30 (Spacelabs Inc., Redmont, WA, USA). O monitor foi programado para realizar medidas a cada 15 minutos, durante o período de vigília, e 20 minutos, no período de sono. Foi considerado como período de sono o horário entre deitar e levantar, informado pelo diário do paciente. Como critério de avaliação foi utilizado a média da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o

período de 24 horas, período noturno e período diurno, e o percentual do período de medida em que a pressão arterial sistólica e/ou diastólica estiverem nos períodos 24h, vigília e sono $> 130/80$, $> 135/85$ e $> 120/70$ mmHg, respectivamente. O exame foi considerado válido para interpretação somente quando o monitor realizou ao menos 75% das mensurações com sucesso.

3.6 - Medida da rigidez arterial

A avaliação da rigidez arterial foi realizada pela medida da VOP, sendo utilizado o aparelho automático Complior (Colson; Garges les Gonesses, França). Os pacientes aguardavam sentados por 20 minutos antes do início da realização dos exames. A medida da pressão arterial foi realizada antes do exame na posição sentada por aparelho automático (marca:G-Tech, modelo BP3AF1). A medida da VOP se deu pela captação da base da onda de pulso por sensores de pressão externos, colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial (carótido-femural) e calculada como a distância entre os dois pontos medidos dividida pelo tempo que a onda de pressão demora a percorrê-los (Figura 2). Foram coletadas de 15 a 20 ondas, e pelo menos dez dessas curvas foram utilizadas para análise do valor da VOP (Figura 3). Os exames foram realizados sempre pelo mesmo avaliador, no período entre 13 e 16 horas, pré e uma semana após o término do seguimento.

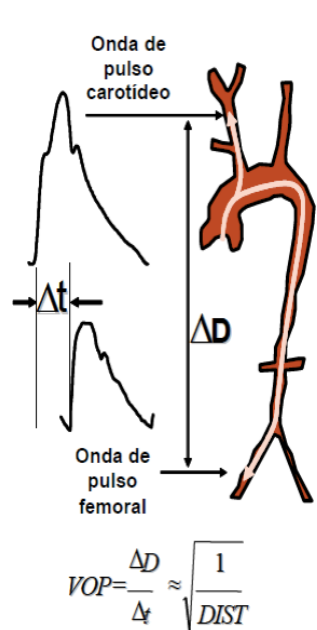


Figura 2. Território arterial em que foi avaliada a velocidade da onda de pulso (VOP): ΔD = distância entre os dois pontos de medida da onda de pulso; Δt = tempo entre o início da onda de pulso nas artérias carótida e femoral; DIST = distensibilidade. (Figura gentilmente cedida pelo Professor Dr. Luiz Bortolotto - InCor)

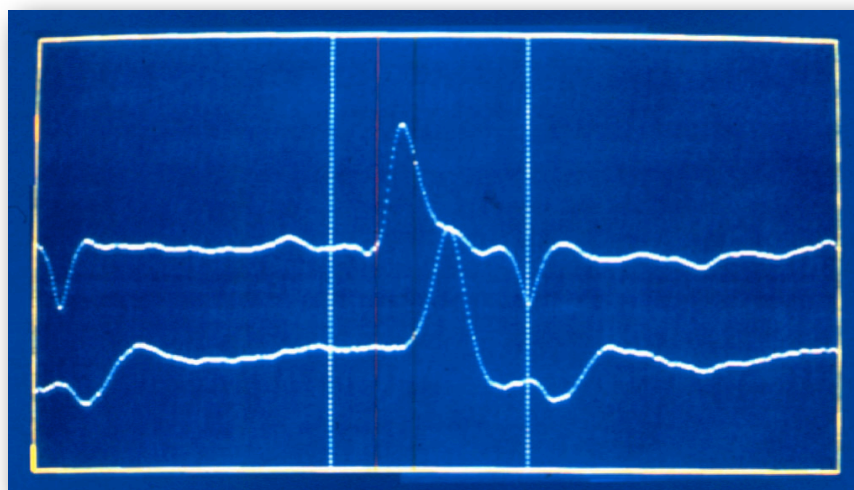


Figura 3. Tela do computador mostrando em tempo real as ondas dos pulsos carotídeo e femoral durante a realização do exame. (Imagem gentilmente cedida pelo Professor Dr. Luiz Bortolotto- InCor.

3.7 - Análise Bioquímica

Para a dosagem de catecolaminas, foram coletadas amostras no repouso e imediatamente após término do último estágio do exercício (pico) durante o teste ergoespirométrico. Os pacientes aguardavam sentados durante quarenta minutos e, somente após este período, as amostras sanguíneas de repouso eram coletadas. As coletas foram realizadas em veia antecubital direita com anticoagulante EDTA e glutathiona. Todas as amostras sanguíneas foram colocadas imediatamente no gelo e enviadas ao laboratório de análise, logo após o término da realização do exame.

A Nor foi extraída do plasma com óxido de alumínio, separada por fase reversa e quantificada em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico (HPLC).

3.8 - Programa de exercícios

Os pacientes do grupo treino iniciaram o programa três dias após a realização dos exames. As sessões foram realizadas três vezes por semana sendo duas supervisionadas e uma não supervisionada, no horário das 13 às 16 horas. As sessões supervisionadas foram realizadas no Laboratório de Atividade Física e Saúde do Centro de Práticas Esportivas da Universidade de São Paulo em ambiente com temperatura controlada a $20 \pm 1^\circ\text{C}$. O programa

de treinamento físico foi dividido em 5 minutos de aquecimento/alongamento com movimentação ampla das articulações, em seguida os pacientes realizavam 40 minutos de caminhada em esteira ergométrica com intensidade constante e, após a atividade aeróbia eram realizados 5 minutos de alongamento/relaxamento. A intensidade de treinamento aeróbio foi estabelecida a 80% do PCR. A progressão da intensidade foi realizada sempre que ocorreu a adaptação à carga, sendo considerado a percepção subjetiva de esforço pela escala de Borg inferior a relativamente fácil (nível 11), e/ou frequência cardíaca de treinamento menor ou igual a 5 batimentos do predito, por duas sessões consecutivas.

Durante o treino aeróbio supervisionado os pacientes foram monitorizados com um monitor cardíaco (Polar, Electro Oy, Kempele, Finland). Os critérios de segurança estabelecidos para interrupção do treino foram: exaustão, tonturas, náuseas, arritmias, hipotensão arterial, bradicardia, síncope ou pré-síncope .

A atividade aeróbia não supervisionada foi orientada aos pacientes a realizarem 40 minutos de caminhada contínua em lugares planos e ventilados, no mesmo horário, usando como referência de intensidade a percepção subjetiva de cansaço entre “relativamente fácil e ligeiramente cansativo” (correspondente ao 11 e 13 da escala de Borg).⁷⁹ A orientação para a intensidade de caminhada foi padronizada em: “Se você achar que está fácil, ande mais rápido”; “ se você estiver indo bem, mantenha a velocidade” e “se estiver cansativo, diminua a velocidade”, e reforçada semanalmente.

3.9 - Grupo controle

Os pacientes do grupo controle não receberam qualquer intervenção e foram orientados a manter as atividades do dia a dia.

3.10 - Análise Estatística

Dados são apresentados como média \pm desvio padrão. O pacote estatístico SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para realizar as análises estatísticas. Em relação às variáveis contínuas, inicialmente foi utilizado o teste de normalidade de Kolmogorv-Smirnov para verificar quais variáveis apresentavam distribuição gaussiana nos dois grupos. Para aquelas em que a normalidade foi verificada, utilizou-se o teste t de Student pareado para comparações pré e pós intervenção. Naquelas em que a normalidade não foi encontrada, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, usou-se o teste de qui-quadrado de Pearson. Para avaliar a homogeneidade dos grupos no início do estudo foi utilizado o teste exato de Fischer. ANOVA de dois caminhos (grupo x tempo) com medidas repetidas foi utilizada para comparar as variáveis no pré e pós seguimento entre os grupos estudados, e quando indicado pela ANOVA, o teste post hoc de Bonferroni foi utilizado para identificar quais dos pares de grupos apresentavam dados significativos. Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) apresentaram-se inferiores a 0,05.

RESULTADOS

4 - RESULTADOS

No GT seis pacientes foram excluídos do protocolo, 2 pacientes (6,1%) não contemplaram a frequência mínima de 70% das sessões supervisionadas, um paciente (3%) apresentou problemas de saúde não relacionado ao transplante (hérnia inguinal) e um paciente (3%) apresentou rejeição do enxerto e foi orientado a descontinuar a atividade física. No GC todos os pacientes concluíram as etapas propostas do protocolo.

Não houve diferença significativa nas características físicas e clínicas basais entre os participantes do GT e GC (Tabela1).

Quando comparados os valores do VO_{2Pico} , frequência cardíaca máxima ($FC_{máx}$) e do tempo máximo de exercício pré e pós seguimento, entre os grupos GT e GC, não foram observados diferenças significativas, no entanto, quando realizamos a comparação intragrupo apenas o grupo GT aumentou significativamente os valores supracitados (Tabela 2).

Tabela 2. Teste cardiopulmonar máximo dos pacientes dos grupos treino e controle, pré e pós 12 semanas seguimento.

	Grupo Treino		Grupo Controle	
	Pré (n=29)	Pós (n=29)	Pré (n=9)	Pós (n=9)
Repouso				
PAS	130 ± 14	126 ± 24	123 ± 10	125 ± 8
PAD	82 ± 12	78 ± 16	84 ± 14	87 ± 15
FC	90 ± 15	89 ± 15	95 ± 11	97 ± 9
Máximo				
PAS	139 ± 21	142 ± 22	147 ± 21	152 ± 18
PAD	79 ± 13	74 ± 16	85 ± 19	85 ± 21
FC	130 ± 23	134 ± 20 [†]	127 ± 14	124 ± 12
VO ₂	21,0 ± 5,4	22,8 ± 6,6 [†]	20,2 ± 5,4	19,5 ± 4,4
RQ	1,23 ± 0,04	1,18 ± 0,05	1,14 ± 0,03	1,17 ± 0,02
VE/VCO ₂	33,4 ± 7,5	31,7 ± 6,2	30,1 ± 4,3	30,6 ± 4,4
Tempo	13,8 ± 4,2	15,7 ± 5,4 [†]	13,2 ± 3,1	13,0 ± 3,0

PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg); FC: frequência cardíaca (bpm); VO₂: consumo de oxigênio (ml/kg/min); RQ: quociente respiratório; VE: ventilação; VCO₂: produção de dióxido de carbono; Tempo: de exercício (min); †: p < 0,05.

Contudo, quando analisamos os deltas da frequência cardíaca e do tempo de exercício entregrupos, pré e pós seguimento, foram observadas diferenças significativas. O delta da FC para o grupo GT foi de 5,5 e no grupo GC foi de - 3,5 bpm (p=0,002) (Figura 4). A Figura 5 mostra o delta do tempo de exercício de 1,93 e - 0,25 min (p=0,0001) respectivamente nos grupos GT e GC.

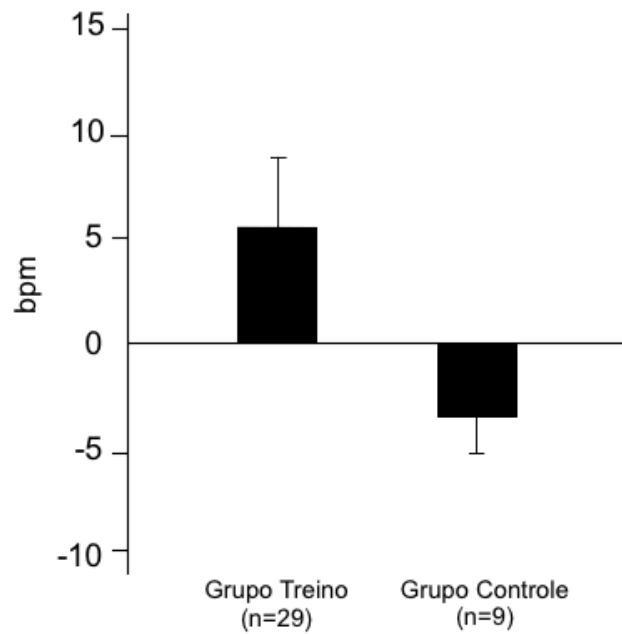


Figura 4. Delta da frequência cardíaca (FC) após 12 semanas de seguimento ($p < 0,05$)

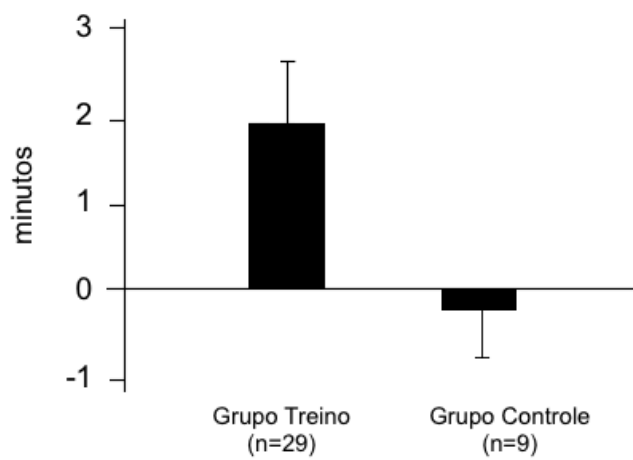


Figura 5. Delta do tempo de exercício após 12 semanas de seguimento ($p < 0,01$)

A medida da PA para o grupo GT e GC teve início e término no mesmo período do dia (GT: pré 10h30min \pm 30min até 10h45min \pm 15min, pós 10h15min \pm 15min até 10h45min \pm 30 min e no GC: pré 10h00min \pm 30min até 10h30min \pm 15min e pós 10h45min \pm 15min até 10h45min \pm 15 min). A média das horas para o período de vigília foi no GT foi das 7h30min às 22h00min e no GC das 7h30min às 22h30min, e noturno foi no GT das 22h30min às 7h00min e no GC das 23h00min às 7h30min. Os valores na MAPA-24h no período noturno tiveram como base o momento em que os pacientes se deitavam e despertavam. As figuras 6 e 7 mostram o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica, pré e pós seguimento na MAPA-24h, de todos os pacientes dos grupos GT e GC, respectivamente.

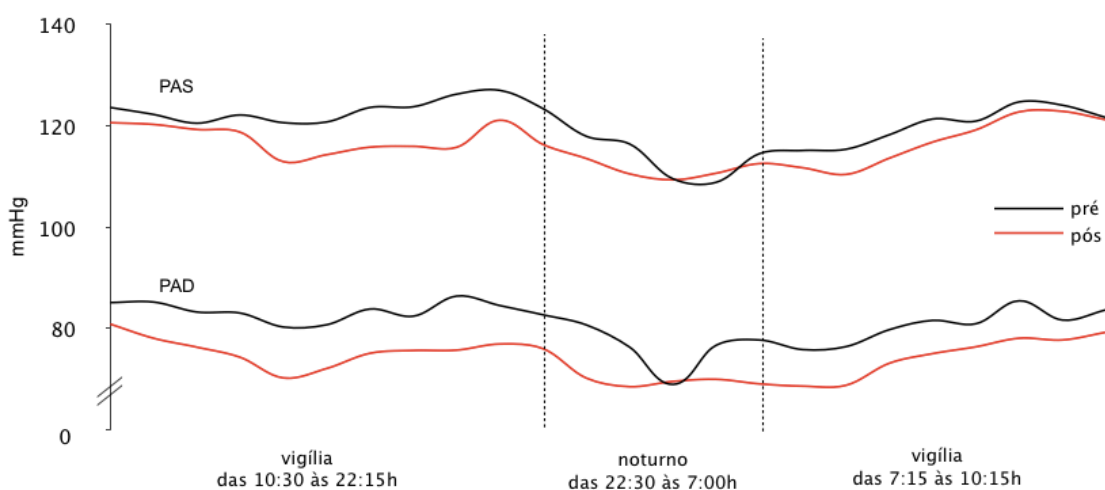


Figura 6. Média das horas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no período de vigília e noturno, pré e pós 12 semanas de seguimento no grupo treino.

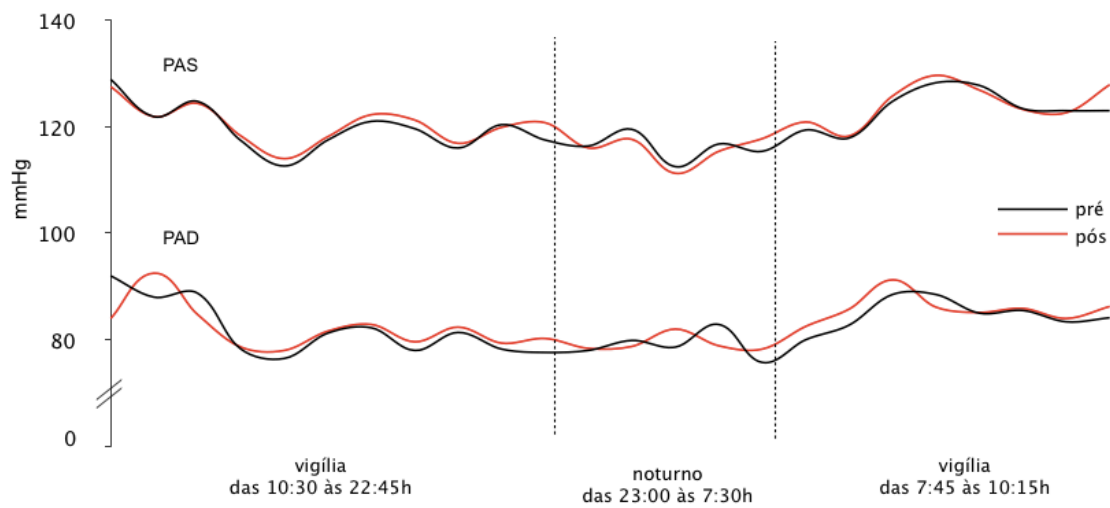


Figura 7. Média das horas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no período de vigília e noturno, pré e pós 12 semanas de seguimento no grupo controle.

A PAS do GT apresentou redução significativa pós treino das médias na MAPA-24h com redução de 4 mmHg (de 120 ± 11 para 116 ± 14 mmHg, $p < 0,05$) e na vigília 4,7 mmHg (de 123 ± 11 para 118 ± 13 mmHg, $p < 0,05$). No entanto, no período noturno houve apenas uma tendência na redução da PAS (3,5 mmHg, $p = 0,05$). Por outro lado, as porcentagens de medidas da PAS na MAPA-24h que ficaram com valores acima dos considerados normais não apresentaram redução significativa pós treino (Figura 8). No GC, as médias na MAPA-24h nos períodos 24 horas, vigília e noturno da PAS, bem como nas porcentagens dos valores considerados normais não apresentaram modificações pré e após 12 semanas de seguimento (Figura 9).

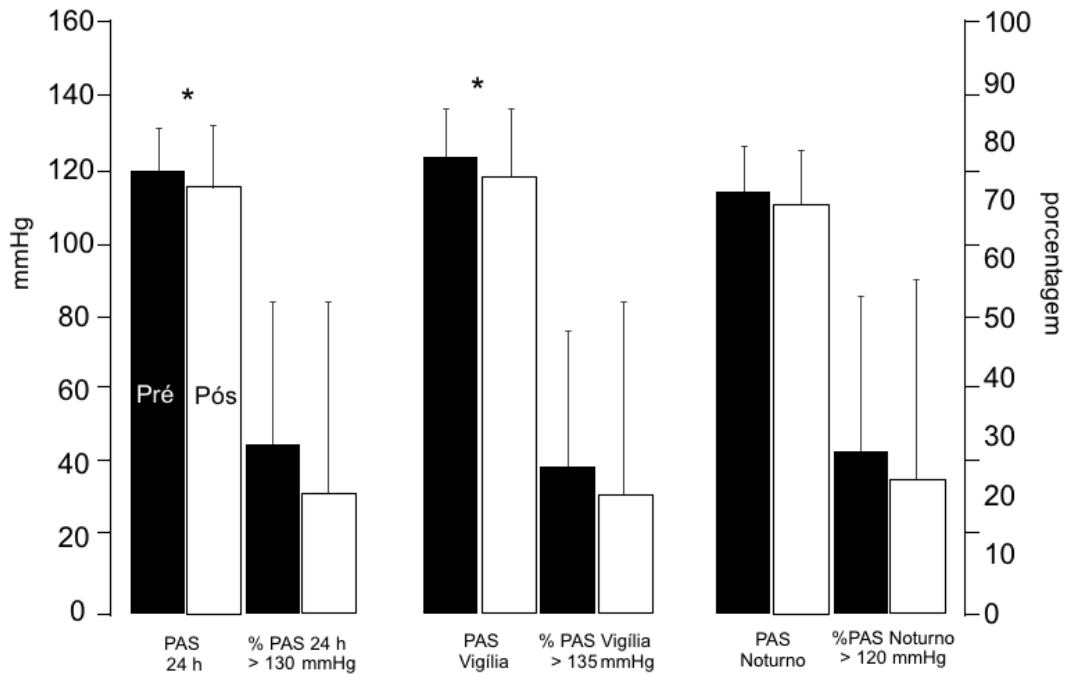


Figura 8. Comparação das médias da pressão arterial sistólica e das porcentagens das medidas que ficaram acima dos valores considerados normais pré e pós 12 semanas de seguimento no grupo treino, * $p < 0,05$.

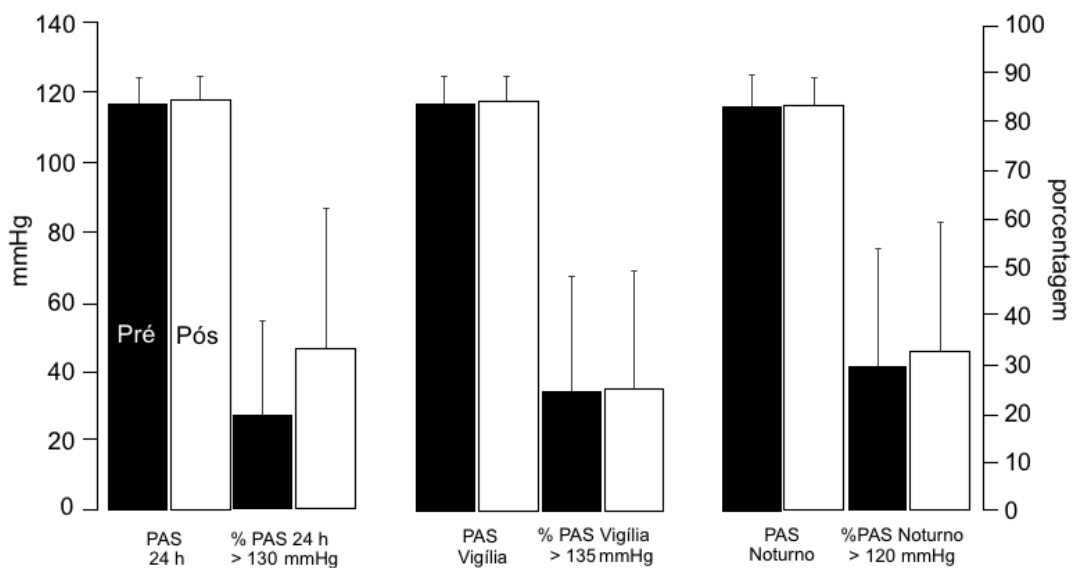


Figura 9. Comparação das médias da pressão arterial sistólica e das porcentagens das medidas que ficaram acima dos valores considerados normais pré e pós 12 semanas de seguimento no grupo controle.

Foi observado redução significativa da PAD na MAPA-24h no grupo GT após treino, com 7 mmHg (de 81 ± 8 para 74 ± 9 mmHg, $p < 0,001$) na média das 24 horas, 7,5 mmHg (de 83 ± 9 para 75 ± 10 mmHg, $p < 0,001$) no período de vigília e de 5,8 mmHg (de 77 ± 10 para 71 ± 10 mmHg, $p = 0,001$) no noturno. As porcentagens dos valores que ficaram acima dos considerados normais para PAD também apresentaram reduções significativas pós treinamento, sendo no período das 24 horas (de 37 ± 29 para $24 \pm 31\%$, $p < 0,01$), de vigília (de 42 ± 30 para $23 \pm 28\%$, $p < 0,01$) e noturno (de 39 ± 34 para $22 \pm 31\%$, $p < 0,05$) (Figura 10). No grupo GC não foi observado nenhuma modificação na resposta da PAD após 12 semanas de seguimento (Figura 11).

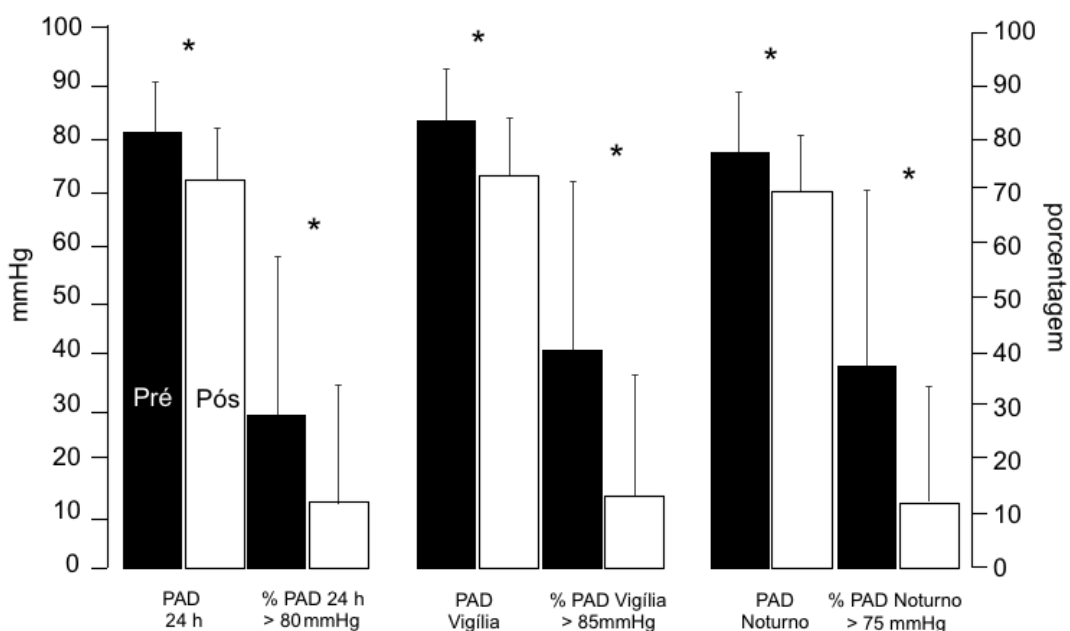


Figura 10. Comparação das médias da pressão arterial diastólica e das porcentagens das medidas que ficaram acima dos valores considerados normais pré e pós 12 semanas de seguimento no grupo treino, * $p < 0,05$.

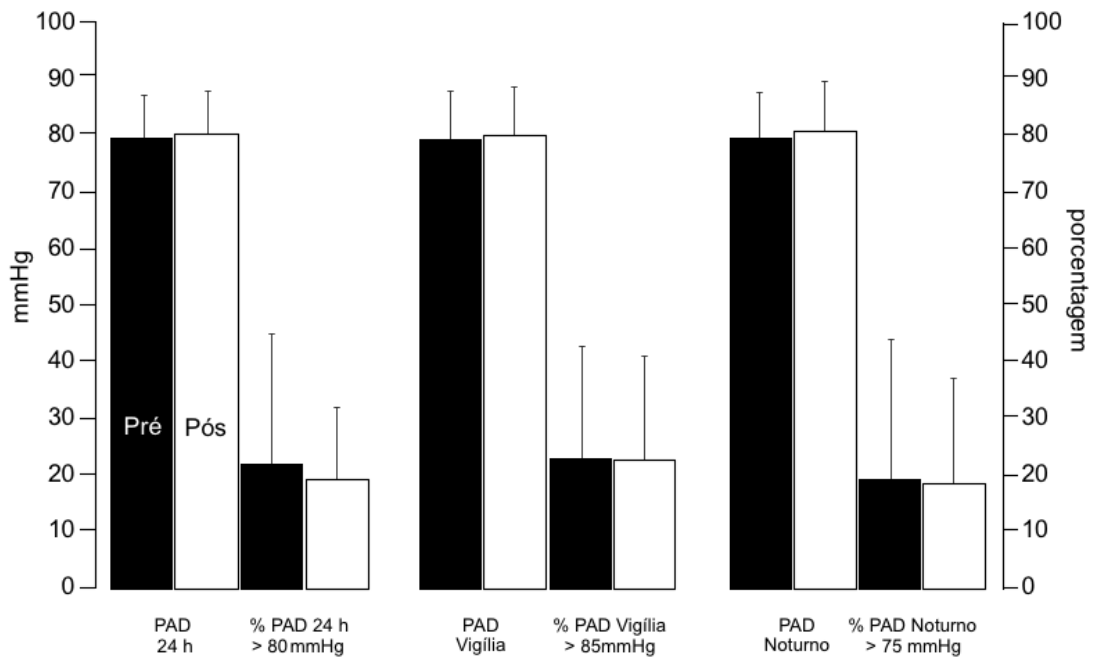


Figura 11. Comparação das médias da pressão arterial diastólica e das porcentagens das medidas que ficaram acima dos valores considerados normais pré e pós 12 semanas de seguimento. no grupo controle

A VOP tanto do GT (de $10 \pm 1,9$ para $9,5 \pm 1,9$ m/s) quanto do GC (de $10,3 \pm 2,2$ para $10,4 \pm 2,8$ m/s) não apresentaram diferenças significativas após o período de 12 semanas de seguimento (Figura 12).

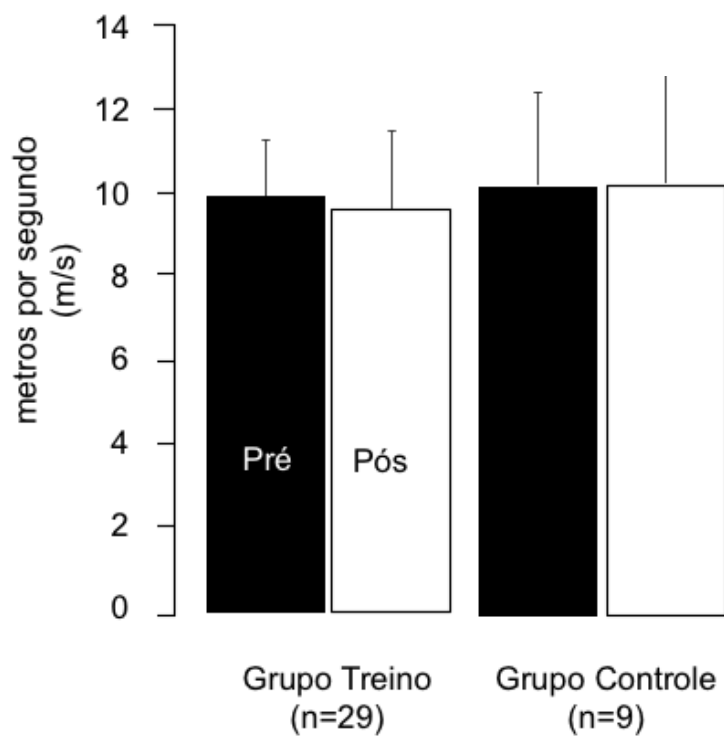


Figura 12. Comparação dos valores de velocidade de onda de pulso entre os grupos pré e pós 12 semanas de seguimento.

O nível da Nor no repouso não apresentou diferença pré e pós seguimento em ambos os grupos, bem como entre eles. No entanto, no pico do exercício, apenas o grupo GT apresentou aumento significativo da Nor (de 2386 ± 1274 para 3292 ± 1410 pg/ml $p < 0,001$) pós treino e também em relação ao grupo GC pós seguimento (3292 ± 1419 versus 2178 ± 659 pg/ml, $p = 0,004$) (figura 13).

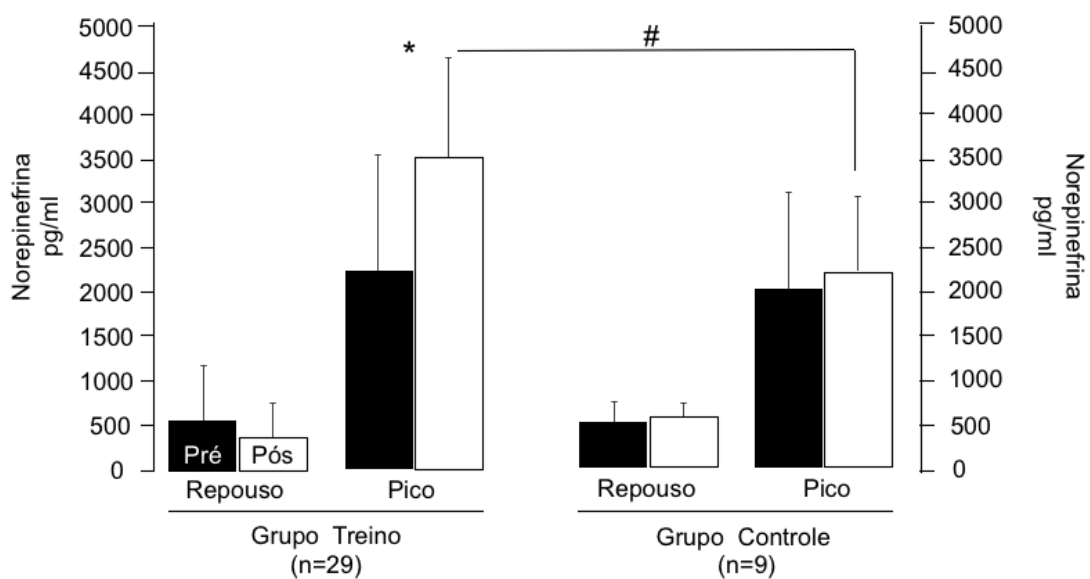


Figura 13. Comparação dos valores de norepinefrina pré e pós 12 semanas de seguimento (intragrupo, * $p < 0,05$) (intergrupos, # $p < 0,05$)

DISCUSSÃO

5 - DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado o efeito benéfico da atividade física na redução da PAS na MAPA-24h em pacientes hipertensos. Entretanto, este é o primeiro estudo a avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio sobre a PAS na MAPA-24h em pacientes submetidos a TX. Os resultados demonstraram que o treinamento aeróbio reduziu significativamente as pressões sistólica e diastólica nos períodos de vigília e sono. Além disso, o exercício aeróbio aumentou o consumo de oxigênio de pico, a frequência cardíaca máxima, a tolerância ao exercício e o nível de Nor de pico. Entretanto, o tipo de exercício aeróbio e/ou número de sessões não foram suficientes para reduzir a rigidez arterial.

5.1 - Monitorização ambulatorial da pressão arterial

Os resultados do presente estudo demonstraram que o treinamento aeróbio reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 4,7/7,5 mmHg durante a vigília e em 3,5/5,8 mmHg durante o sono nos pacientes submetidos a TX. Nossos dados vêm corroborar com os estudos da meta-análise sobre o efeito do treinamento aeróbio na reposta da PAS pela MAPA-24h⁸⁰ em indivíduos hipertensos e normotensos. Entretanto, quando comparamos os valores de reduções das pressões arteriais na MAPA-24h nos hipertensos de 3,1/2,5 mmHg na vigília e, de 2,6/3,7 mmHg no sono e, nos normotensos de 0,3/0,1 mmHg na vigília e, de 2,5/3,1 mmHg no sono, com os obtidos em nosso

estudo, observamos que a queda das pressões sistólica e diastólica na vigília e no sono foram mais expressivas após o treino em pacientes submetidos a TX.

Alguns mecanismos podem explicar a redução da pressão arterial após o treinamento aeróbio, sendo a diminuição da resistência periférica total a principal responsável por essa resposta.⁷⁶ Dentre esses possíveis mecanismos, destacam-se a redução do tônus simpático das células musculares lisas na parede arterial,⁸¹ tanto por via direta como pelo aumento do efeito inibitório simpático do óxido nítrico⁸² e consequente diminuição da resistência vascular periférica. Além desses, o aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício leva a maior tensão de cisalhamento na parede do vaso, estimulando a produção de óxido nítrico e prostaciclina pelo endotélio, gerando uma vasodilatação.⁶⁰ Outros mecanismos cardiovasculares que podem estar envolvidos nesse processo são a melhora da função endotelial,^{83,84} a reestruturação da plasticidade neural do sistema nervoso central e o controle barorreflexo da FC.⁸⁵

5.2 - Rigidez arterial

O aumento da rigidez arterial tem uma relação importante com a pressão arterial e o risco de complicações cardiovasculares em adultos.⁸⁶ Por outro lado, a prática regular de exercício aeróbio parece atenuar o enrijecimento arterial.⁵⁸ Nossos dados de rigidez arterial não mostraram

redução da VOP após 36 sessões de treinamento aeróbio contínuo no grupo GT.

No entanto, estudo recente comparou o efeito de 36 sessões de treinamento aeróbio intervalado versus o contínuo em pacientes hipertensos controlados e foi observada redução significativa da VOP apenas nos pacientes do grupo intervalado.⁵⁷ Outro elegante estudo⁸⁷ observou redução da VOP em pacientes portadores de doença cardíaca coronariana após 60 sessões de treinamento aeróbio contínuo. Os mecanismos envolvidos no aumento da rigidez arterial são a degradação da matriz elástica, disfunção endotelial, hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas e aumento da concentração de colágeno na parede do vaso. Esses mecanismos parecem estar mais acelerados em indivíduos hipertensos.^{88,50} Entretanto, estudo experimental mostrou que a magnitude de distensão da parede do vaso promovida por uma determinada tensão de cisalhamento, pela sinalização mecano-bioquímica, interfere no relaxamento do vaso e, conseqüentemente, na rigidez arterial.⁸⁹ Esse contexto nos leva a compreender que o treinamento aeróbio com maior intensidade e/ou duração pode ser necessário para obter melhora da rigidez arterial. Razões essas que nos levam a entender que a modalidade e/ou a duração do programa de treinamento aeróbio proposto nesse estudo não foram adequados para promover melhora significativa da VOP nesse grupo de pacientes submetidos a TX.

5.3 - Norepinefrina

O treinamento físico induziu aumento significativo da Nor no pico do exercício nos pacientes pós TX o que se assemelha aos pacientes com IC e difere do esperado para uma pessoa livre de doenças cardiovasculares. Essa resposta induzida pelo exercício também foi observada no teste de caminhada de 6 minutos entre saudáveis e pacientes pós-TX e IC;⁴¹ no entanto, em repouso, o nível de Nor foi semelhante entre saudáveis e pós TX, o que pode ter repercussão clínica importante nesse grupo de pacientes, especificamente quanto à tolerância ao exercício, uma vez que esses pacientes apresentam resposta deprimida da frequência cardíaca durante o exercício.²¹

O incremento da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis é mediado pelo aumento do estímulo simpático e atenuação do parassimpático, principal mecanismo de ação da resposta cronotrópica perante o exercício físico e secundariamente por elevação do nível de catecolaminas circulantes.⁹⁰ Estudos prévios mostraram que a reinervação pós-TX pode ocorrer parcialmente, sendo os níveis de catecolaminas o principal mecanismo de controle da FC durante o exercício nessa população.^{40, 91}

Estudos mostram que a frequência cardíaca máxima em indivíduos saudáveis pós treinamento físico pode permanecer inalterada, diminuir ou aumentar.^{92,93} Nosso resultado mostrou aumento significativo da frequência cardíaca máxima após o treinamento aeróbio, o que pode estar correlacionado ao incremento da Nor no pico do exercício. Essa resposta pode ser explicada

pelo aumento na sensibilidade dos receptores α -adrenérgicos.^{94,95} Outra possível explicação é que o treinamento físico, simplesmente, melhora a força muscular o que leva a uma maior tolerância ao exercício físico e conseqüentemente maior produção de Nor que atua diretamente no controle cronotrópico desses pacientes.⁹⁷ Fato esse demonstrado em nosso estudo pelo aumento do tempo de exercício pós 36 sessões de treinamento aeróbio nesse grupo de pacientes.

5.4 - Consumo de Oxigênio

O programa de treinamento aeróbio de 12 semanas promoveu aumento do $VO_{2\text{pico}}$. Estes resultados corroboram com estudos prévios, os quais demonstraram que o exercício aeróbio é eficiente para o aumento da capacidade cardiorrespiratória de indivíduos saudáveis,⁹⁶ bem como de pacientes com doença arterial coronária,⁹⁷ IC,⁹⁸ síndrome metabólica,⁹⁹ claudicação intermitente¹⁰⁰ e TX.⁷⁴ O aumento da capacidade de fornecimento de O_2 pelo sistema cardiovascular, bem como a maior capacidade de utilização de O_2 pela musculatura esquelética, são os principais responsáveis pelo aumento da capacidade cardiopulmonar induzido pelo exercício físico.⁹⁸

5.5 - Limitações do estudo

Ao nosso entendimento, existiram duas limitações importantes. A primeira foi o baixo interesse dos pacientes pós-TX (57%) em participar de um programa de treinamento aeróbio gratuito com perspectivas de melhora da capacidade física. Isso nos levou a diminuir o poder da amostra de 85% para 80%, porém mantendo o poder estatístico do estudo.

A segunda foi a frequência do treinamento supervisionado com duas sessões semanais. No entanto, experiências anteriores do nosso grupo já mostraram que a adesão ao treinamento é menor quando o número de sessões supervisionadas é maior. Esse fato levou-nos a definir o programa de treinamento com duas sessões semanais supervisionadas e uma não supervisionada. Entretanto, programas de treinamento com duas ou três sessões semanais não têm demonstrado haver diferença na resposta da pressão arterial.¹⁰¹

5.6 - Implicações clínicas

Hipertensão arterial tem sido associada à maior taxa de mortalidade por doença cardiovascular e todas as causas de doença, bem como menor expectativa de vida sem incidência de doença e eventos cardiovasculares.¹⁰²

Por outro lado, a prática regular de atividade física diminui a taxa de mortalidade por doença cardiovascular e todas as causas de doenças em indivíduos hipertensos.¹⁰³ Além disso, a prática regular de atividade física beneficia o controle de variáveis metabólicas relacionadas à hipertensão.¹⁰⁴

A redução da pressão arterial após treinamento, apresenta implicações clínicas importantes, pois tem sido documentado que reduções de apenas 2 mmHg na pressão arterial sistólica reduziram em 10% a mortalidade por acidente vascular cerebral e em 7% a mortalidade por doença cardiovascular.¹⁰⁵

O fato do nosso estudo demonstrar que apenas 16 semanas de treinamento aeróbio promoveu uma redução média da pressão arterial sistólica/diastólica em 4,7/7,5 mmHg durante a vigília e em 3,5/5,8 mmHg durante o sono, reafirma a necessidade de inclusão da atividade física como parte do tratamento do paciente pós-TX.

CONCLUSÕES

6 - CONCLUSÕES

Com os resultados apresentados podemos concluir que:

1 - o programa de 12 semanas de treinamento aeróbio foi efetivo na redução da pressão arterial sistêmica de pacientes submetidos a TX.

2 - a modalidade e/ou o tempo de duração do programa de treinamento aeróbio não foram adequados para reduzir a rigidez arterial de pacientes submetidos a TX.

ANEXOS

7 - ANEXOS

Anexo I. Teste cardiopulmonar máximo, rigidez arterial e norepinefrina do grupo treino (pré-seguimento)

	VOP	VO _{2pico}	FCrep	FCmáx	Tempo	Nor rep	Nor pico
1	16.30	16.3	73	81	10	290	1030
2	9.13	25.3	86	135	17	322	4450
3	10.13	31.9	79	140	17	349	1590
4	8.25	17.9	92	116	9	992	1929
5	10.44	24.6	89	128	14	765	3240
6	11.05	18.8	91	139	12	1243	2576
7	13.28	27	98	143	12	302	4410
8	10.65	31.9	77	146	19	348	1586
9	10.54	23.3	61	120	20	1751	2111
10	7.54	15.4	98	142	11	224	1645
11	9.38	20.6	87	135	16	528	2256
12	7.61	23.3	110	139	15	236	1479
13	11.04	21.5	102	140	24	2676	4574
14	7.61	28.6	93	144	20	277	1592
15	9.38	20.6	87	137	16	508	2368
16	11.60	20.9	111	121	13	322	4501
17	10.06	13.3	98	118	12	182	1601
18	10.61	15.1	81	144	16	443	904
19	9.51	22.2	125	162	14	298	1785
20	8.44	17.4	79	103	12	532	2422
21	7.52	28.6	95	142	19	280	1598
22	8.11	19	112	136	9	406	1756
23	8.27	14.8	78	103	8	399	1760
24	11.95	12.4	83	107	7	287	1984
25	10.73	22.5	92	147	16	366	2505
26	9.47	22.6	85	97	15	585	1592
27	12.2	17.5	99	176	11	510	6332
28	8.41	14.7	79	103	6	1660	2052
29	9.25	15.1	117	131	12	354	1592

VOP, velocidade de onda de pulso (m/s); VO_{2pico} (ml/kg/min), consumo de oxigênio de pico; FCrep e FCmax (bpm), frequência cardíaca de repouso e máxima; tempo em minutos; Nor rep e Nor pico (pg/ml), norepinefrina plasmática de repouso e pico do exercício.

Anexo II. Teste cardiopulmonar máximo, rigidez arterial e norepinefrina do grupo treino (pós-seguimento)

	VOP	VO ₂ pico	FCrep	FCmáx	Tempo	Nor rep	Nor pico
1	16.28	13.0	71	83	8	278	2354
2	9.05	25.3	85	117	17	276	6471
3	8.58	37.4	77	149	21	311	1969
4	8.21	19.4	92	118	9	349	3122
5	9.31	33.0	93	148	20	438	4523
6	12.74	20.3	102	159	12	876	3214
7	10.87	24.7	92	142	20	264	3138
8	8.58	37.4	80	151	22	313	1972
9	10.05	22.9	62	124	22	1242	3931
10	6.97	18.0	96	139	12	212	1678
11	10.82	23.4	80	146	22	586	3444
12	8.56	25.9	99	124	13	231	3481
13	6.85	28.7	92	166	26	763	5487
14	9.52	31.2	110	152	21	811	1934
15	11.05	23.4	83	140	22	614	3548
16	11.12	22.3	111	129	13	355	4652
17	9.65	19.9	95	123	14	156	2578
18	9.29	20.1	93	151	21	345	1890
19	12.21	24.2	120	172	16	234	4322
20	8.03	17.8	80	105	12	312	4528
21	9.52	31.2	100	155	23	817	1929
22	9.03	17.8	98	130	8	398	3734
23	6.55	14.0	76	90	9	215	2439
24	10.57	12.9	80	114	8	249	2986
25	10.22	24.2	88	147	17	355	3598
26	8.45	24.5	83	113	16	438	2546
27	12.05	19.3	110	174	12	910	6934
28	8.91	16.0	80	105	10	431	1432
29	8.56	14.2	119	129	12	264	1643

VOP, velocidade de onda de pulso (m/s); VO₂pico (ml/kg/min), consumo de oxigênio de pico; FCrep e FCmax (bpm), frequência cardíaca de repouso e máxima; tempo em minutos; Nor rep e Nor pico (pg/ml), norepinefrina plasmática de repouso e pico do exercício.

Anexo III. Teste cardiopulmonar máximo, rigidez arterial e norepinefrina do grupo controle (pré-seguimento)

	VOP	VO _{2pico}	FCrep	FCmáx	Tempo	Nor rep	Nor pico
1	11.43	15.9	97	124	12	432	1688
2	12.82	18.2	101	131	11	651	2926
3	12.11	16.3	85	134	14	590	1046
4	8.23	20.6	97	133	12	346	1539
5	8.35	26.0	105	169	18	567	2312
6	9.78	30.8	74	145	18	344	1786
7	8.10	15.5	92	128	10	844	3532
8	13.27	18.9	110	145	11	622	1952
9	8.23	20.6	96	133	12	346	1539

VOP, velocidade de onda de pulso (m/s); VO_{2pico} (ml/kg/min), consumo de oxigênio de pico; FCrep e FCmax (bpm), frequência cardíaca de repouso e máxima; tempo em minutos; Nor rep e Nor pico (pg/ml), norepinefrina plasmática de repouso e pico do exercício.

Anexo IV. Teste cardiopulmonar máximo, rigidez arterial e norepinefrina do grupo controle (pós-seguimento)

	VOP	VO _{2pico}	FCrep	FCmáx	Tempo	Nor rep	Nor pico
1	9.89	15.3	100	127	11	534	2344
2	12.86	17.6	100	127	10	744	2765
3	13.01	16.1	91	132	14	594	1157
4	9.75	19.8	99	132	12	376	1665
5	9.26	26.0	107	163	17	496	2287
6	5.42	26.6	84	144	18	351	1799
7	9.22	15.8	90	129	10	688	3277
8	13.21	19.1	111	148	12	687	2132
9	9.75	19.8	99	132	12	376	1665

VOP, velocidade de onda de pulso (m/s); VO_{2pico} (ml/kg/min), consumo de oxigênio de pico; FCrep e FCmax (bpm), frequência cardíaca de repouso e máxima; tempo em minutos; Nor rep e Nor pico (pg/ml), norepinefrina plasmática de repouso e pico do exercício.

Anexo V. Medida Ambulatorial da Pressão Arterial do grupo treino (pré-seguimento)

	Média 24 horas		Vigília		Noturno	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
1	110	75	115	79	100	68
2	130	88	140	85	116	93
3	128	89	133	93	123	82
4	103	66	105	66	97	68
5	109	68	111	70	105	65
6	125	86	129	88	120	82
7	139	92	142	93	129	90
8	108	71	112	75	100	64
9	113	80	118	83	104	72
10	133	92	130	89	140	97
11	113	73	115	75	107	69
12	128	90	132	93	122	86
13	141	97	145	99	135	94
14	111	75	115	79	103	68
15	106	71	108	70	104	72
16	131	94	135	97	122	86
17	112	81	117	84	102	75
18	125	79	125	80	125	78
19	129	88	130	89	127	85
20	129	85	128	86	131	83
21	112	72	115	79	104	58
22	110	74	110	74	110	74
23	128	84	129	85	126	83
24	118	81	117	79	121	84
25	121	75	124	78	115	69
26	114	77	119	80	109	69
27	131	94	135	97	122	86
28	106	71	108	71	104	72
29	118	81	123	85	108	73

PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg).

Anexo VI. Medida Ambulatorial da Pressão Arterial do grupo treino (pós-seguimento)

	Média 24 horas		Vigília		Noturno	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
1	110	74	112	73	105	74
2	113	76	119	75	101	77
3	135	74	141	78	128	66
4	102	64	101	65	101	62
5	113	70	117	74	106	63
6	113	73	122	70	100	78
7	149	105	154	109	139	99
8	102	68	103	68	100	66
9	107	70	106	70	108	71
10	110	72	110	72	111	74
11	110	67	113	71	104	59
12	110	69	107	67	117	75
13	146	91	151	93	136	88
14	99	64	100	65	97	63
15	99	61	101	62	96	59
16	146	70	151	74	136	63
17	109	78	113	81	100	72
18	126	77	131	83	117	68
19	124	85	124	86	123	82
20	123	83	122	84	126	79
21	109	72	113	77	101	60
22	109	73	109	73	108	73
23	126	83	126	84	125	83
24	113	78	112	76	115	80
25	115	74	118	77	108	67
26	110	74	112	74	109	74
27	132	70	136	74	122	63
28	99	61	101	62	96	59
29	107	70	107	70	108	71

PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg).

Anexo VII. Medida Ambulatorial da Pressão Arterial do grupo controle (pré-seguimento)

	Média 24 horas		Vigília		Noturno	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
1	120	89	122	91	115	85
2	114	71	113	72	114	71
3	132	94	131	94	136	93
4	117	78	116	75	118	86
5	111	75	112	76	109	72
6	114	74	113	72	115	78
7	132	93	130	93	135	92
8	124	85	125	86	121	84
9	127	92	128	89	121	89

PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg).

Anexo VIII. Medida Ambulatorial da Pressão Arterial do grupo controle (pós-seguimento)

	Média 24 horas		Vigília		Noturno	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
1	117	82	118	82	115	82
2	114	73	113	74	114	72
3	133	96	131	95	135	97
4	118	79	117	76	116	87
5	112	75	114	76	109	72
6	115	75	114	74	113	78
7	132	95	131	94	134	96
8	126	88	128	88	121	85
9	110	72	107	72	117	74

PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Oliveira Jde L Jr, de Almeida DR, Azeka E, Dinkhuysen JJ, Moreira Mda C, Neto JM, Bestetti RB, Fernandes JR, Cruz FD, Ferreira LP, da Costa HM, Pereira AA, Panajotopoulos N, Benvenuti LA, Moura LZ, Vasconcelos GG, Branco JN, Gelape CL, Uchoa RB, Ayub-Ferreira SM, Camargo LF, Colafranceschi AS, Bordignon S, Cipullo R, Horowitz ES, Branco KC, Jatene M, Veiga SL, Marcelino CA, Teixeira Filho GF, Vila JH, Montera MW; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94: 16-76.
2. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation.* 1996; 93: 940-52.
3. Zannad F, Chati Z. Skeletal muscle metabolic, morpho-histological, and biochemical abnormalities in congestive heart failure. *Heart Failure.* 1994; 58-66.
4. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 789-96.
5. Piepoli M. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. *European Heart Journal.* 1998; 19: 466-75.
6. Bocchi EA. Situação atual das indicações e resultados do tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1994; 63: 523-30.

7. Guimarães GV, d'Avila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N, Bocchi EA. Reabilitação física no transplante de coração. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10: 408-11.
8. São Paulo (Estado) - Secretaria de Saúde- Central de Transplantes - 2011 ([http:// ctxses.saude.sp.gov.br/RSReportViewer.aspx?qrs=uDeEpV\\$\\$\\$Sblinbe0j/kKTY](http://ctxses.saude.sp.gov.br/RSReportViewer.aspx?qrs=uDeEpV$$$Sblinbe0j/kKTY)).
9. Deleuze PH, Benvenuti C, Mazzucotelli JP, Perdrix C, Le Besnerais P, Mourtada A, Hillion ML, Patrat JF, Jouannot P, Loisançe DY. Orthotopic cardiac transplantation with direct caval anastomosis the optimal procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109: 731-7.
10. Grande AM, Rinaldi M, D'Armini AM, Campana C, Traversi E, Pederzoli C, Abbiate N, Klersy C, Viganò M. Orthotopic heart transplantation: standard versus bicaval technique. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1329-33.
11. Aziz TM, Burgess MI, El-Gamel A, Campbell CS, Rahman AN, Deiraniya AK, Yonan NA. Orthotopic cardiac transplantation technique: a survey of current practice. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 1242-6.
12. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyck-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G, Passino C, Martinelli L, Viganò M, Finardi G. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation*. 1998; 97: 1368-74.

13. Leung TC, Ballman KV, Allison TG, Wagner JA, Olson LJ, Frantz RP, Edwards BS, Dearani JA, Daly RC, McGregor CG, Rodeheffer RJ. Clinical predictors of exercise capacity 1 year after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 16-27.
14. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology.* 2011; 120: 27-35.
15. Bocchi EA & Fiorelle A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 637-45.
16. Solomon NA, McGiven JR, Alison PM, Ruygrok PN, Haydock DA, Coverdale HA, West TM. Changing donor and recipient demographics in a heart transplantation program: Influence on early outcome. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 2096-102.
17. Prendergast TW, Furukawa S, Beyer AJ 3rd, Browne BJ, Eisen HJ, Jeevanandam V. The role of gender in heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65: 88-94.
18. Sobieszczkańska-Małek M, Zieliński T, Korewicki J. The influence of donor-related factors on the frequency of acute cellular rejection by the recipient in the first year following heart transplantation. *Ann Transplant.* 2007; 12: 38-43.
19. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Einhorn K, Herlihy E, Laks H. Controlled Trial of Exercise Rehabilitation after Heart Transplantation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 272-7.

20. Salyer J, Jewell DV, Quigg RJ. Predictors of early post-cardiac transplant exercise capacity. *J Cardiopulm Rehabil.* 1999; 19: 381-8.
21. Guimarães GV, Pascoalino LN, Bocchi EA. Transplante de Coração e Exercício Físico. In: Carlos Eduardo Negrão, Antônio Carlos Pereira Barreto, Ed(s) .*Cardiologia do Exercício: Do atleta ao cardiopata.* Barueri, SP: Manole, 2010. p. 616-27.
22. Geny B, Richard R, Mettauer B, Lonsdorfer J and Piquard F, Cardiac natriuretic peptides during exercise and training after heart transplantation. *Cardiovasc Res.* 2001; 51: 521-8.
23. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Victor RG. Cyclosporin-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med.* 1990; 323: 693-9.
24. Caverio PG, Sudhir K, Galli F, DeMarco T, Keith F, Chatterjee K. Effect of orthotopic cardiac transplantation on peripheral vascular function in congestive heart failure: influence of cyclosporin therapy. *Am Heart J.* 1994; 127: 1581-7.
25. Rezzani R. Cyclosporine A and adverse effects on organs: histochemical studies. *Prog Histochem Cytochem.* 2004; 39: 85-128.
26. Olivari MT, Antolick A, Ring S. Arterial hypertension in heart transplant recipients treated with triple drug immunosuppressive therapy. *J Heart Transplant.* 1989; 8: 34-9.

27. Bellet M, Cabrol C, Sassano P, Léger P, Corvol P, Ménard J. Systemic hypertension after cardiac transplantation: effect of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol.* 1985; 56: 927-31.
28. Kahan BD. Drug therapy: Cyclosporin. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1725-31.
29. Melnikov S, Mayan H, Uchida S, Holtzman EJ, Farfel Z. Cyclosporine metabolic side effects: association with the WNK4 system. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 1113-20.
30. Khot UN, Binkley PF, Haas GJ, Starling RC. Prospective study of the circadian pattern of blood pressure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 350-9.
31. Lindenfeld J, Page RL 2nd, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, Wolfel EE, Miller GG. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part III: common medical problems. *Circulation.* 2005; 18: 230-9.
32. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Ávila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics.* 2008; 63: 753-8.
33. Cosentino F, Luscher T F. Effectes of blood pressure and glucose on endothelial function. *Curr Hypertens Rep.* 2001; 3: 79-88.
34. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B, Jonas S, Neuhaus PL. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 1997; 11: 60-5.

35. Morrison R, Short H, Noon G, Frost A. Hypertension after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 928-31.
36. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, Levine TB. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1208-15.
37. Schwaiblmair M, Scheidt WV, Überfhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, Vogelmeier C, Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplants recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18: 838-45.
38. Start RP, McGinn AL, Wilson RF, Chest pain in cardiac-transplant recipients: evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation, *N Engl J Med*. 1991; 324: 1791-4.
39. Burke MN, McGinn AL, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF, Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation*. 1995; 91: 72-8.
40. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla SG, Odaka K, Reichart B, Schwaiger M. Non-invasive assessment of the effect of cardiac sympathetic innervation on metabolism of the human heart. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 1650-7.
41. Guimarães GV, D'Avila V, Bocchi EA, Carvalho VO. Norepinephrine remains increased in the six-minute walking test after heart transplantation. *Clinics*. 2010; 65: 587-91.

42. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsi PJ, Edwards LB, Keck BM. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report- 2002. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 950-70.
43. Ozdogan E, Banner N, Fitzgerald M, Musumeci F, Khaghani A, Yacoub M. Factors influencing the development of hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1990 ; 9: 548-53.
44. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Novick RJ. The registry of international society for heart and lung transplantation: eighteenth official report-2001. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 805-15.
45. Walker AH, Locke TJ, Braidley PC, Al-Mohammed A. The importance of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring after thoracic organ transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1770-3.
46. Taegtmeyer AB, Crook AM, Barton PJR, Banner NR. Reduced incidence of Hypertension after heterotopic cardiac transplantation compared with orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1254-60.
47. Bossaller C, Forstermann U, Hertel R, Olbricht C, Reschle V, Fleck E. Cyclosporin A inhibits endothelium-dependent vasodilatation and vascular prostacyclin production. *Eur J Pharmacol.* 1989; 165: 165-9.
48. Bader FM, Hagan ME, Crompton JA, Gilbert EM, The effect of β -blocker use on cyclosporine level in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 2144-47.

49. Dernellis J, Panaretou M. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005; 45: 426-31.
50. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-Year period. *Circulation*. 2002; 105: 1202-7.
51. Parry G, Meiser B, Rabago G. The clinical impact of cyclosporine nephrotoxicity in heart transplantation. *Transplantation*. 2000; 69: 23-6.
52. Guimaraes GV, d'Avila VM, Pires P, Bacal F, Stolf N, Bocchi E. Acute effects of a single dose of phosphodiesterase type 5 inhibitor (sildenafil) on systemic arterial blood pressure during exercise and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39: 3142-9.
53. Kavanagh T, Mertens DJ, Shephard RJ, Beyene J, Kennedy J, Campbell R, Sawyer P and Yacoub M, Long-term cardiorespiratory results of exercise training following cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 190-4.
54. Richard R, Verdier JC, Pavie A and Rieu M, Donor and recipient characteristics that influence functional capacity of heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002; 34: 1262-4.
55. Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol*. 2008; 105: 1323-32.

56. Melzer K, Kayser B, Pichard C. Physical activity: the health benefits outweigh the risks. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7: 641-7.
57. Guimarães GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010; 33: 627-32.
58. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, Habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102: 1270-5.
59. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res*. 2010; 33: 836-43.
60. American College of Sports Medicine. ACSM Stand position on exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 533-53.
61. Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 137-44.
62. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 127-32.

63. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993; 88: 1456-62.
64. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. Aerobic exercise prescription in adult heart transplant recipients: a review. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29: 322-6.
65. Guimarães GV, Pascoalino LN, Carvalho VO, Tavares AC, Bocchi EA. Physical Rehabilitation. Susan D. Moffatt-Bruce. Ed. Cardiac Transplantation. InTech, February, 2012, Open access. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/cardiac-transplantation/physical-rehabilitation->>. Acesso em: 15 Mar. 2012.
66. Tegtbur U, Busse WM, Jung K, Pething K, aHH Haverich A. Time course of physical reconditioning during exercise rehabilitation late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 270-4.
67. Braith RW, Schofield RS, Hill JA, Casey DP, Pierce GL: Exercise training attenuates progressive decline in brachial artery reactivity in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 52-9.
68. Ciolac EG. Efeito do exercício aeróbio intervalado versus contínuo sobre o perfil hemodinâmico, metabólico e hormonal de mulheres jovens normotensas filhas de hipertensos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

69. Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Okuda S, Nomura G, Imaizumi T. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern Med.* 2000; 39: 1013-19.
70. Wiegman DL, Harris PD, Joshua IG, Miller FN. Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. *J Appl Physiol.* 1981; 51: 282-7.
71. Sun MW, Zhong MF, Gu J, Qian FL, Gu JZ, Chen H. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypertens Res.* 2008; 31: 805-16.
72. Dinunno FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, DeSouza CA, Seals DR. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol.* 2001; 534: 287-95.
73. Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys.* 2005; 41: 67-74.
74. Bernardi L, Radaelli A, Passino C, Falcone C, Auguadro C, Martinelli L, Rinaldi M, Viganò M, Finardi G. Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *Int J Cardiol.* 2007; 118: 356–62.
75. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens.* 1993; 11: 223-9.

76 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(3): 533-53.

77. Smart N, Fang ZY, Marwick TH. A practical guide to exercise training for heart failure patients. *J Card Failure.* 2003; 9: 49-58.

78. Alessi A, Brandão AA, Pierin A, Feitosa AM, Machado CA, de Moraes Forjaz CL, Atie CS, Giorgi DM, Mion Jr D, Rosa EC, Nobre F, Silva GV, Chaves Jr H, Pascoal IJ, Guimarães JI, Santello JL, Ribeiro JM, Praxedes JN, Ortega KC, da Costa LS, Bortolotto LA, Gomes MA, Wajngarten M, Gus M, Kohlmann Jr O, Jardim PC, Geleilate TJ, Koch V; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85: 1-18.

79. Guimarães GV, Carvalho VO, Bocchi EA. Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. *Clinics.* 2008; 63: 201-6.

80. Pescatello LS, Kulikowich JM. The after effects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 1855-61.

81. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol.* 1994; 267: 1368-76.

82. Lepori M, Sartori C, Duplain H, Nicod P, Scherrer U. Interaction between cholinergic and nitregeric vasodilation: a novel mechanism of blood pressure control. *Cardiovasc Res.* 2001; 51: 767-72.
99. Niebauer J & Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1652-60.
84. Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, Li SW, Fong B, Wong WK, Tam S, Lau CP, Tse HF. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19: 830-9.
85. Laterza MC, Amaro G, Negrão CE, Rondon MUPB. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. *Rev SOCERJ.* 2008; 21: 320-8.
86. Klinge A, Allen J, Murray A, O'Sullivan J. Increased pulse wave velocity and blood pressure in children who have undergone cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Jan; 28: 21-5.
87. Laskey W, Siddiqi S, Wells C, Lueker R. Improvement in arterial stiffness following cardiac rehabilitation. *Int J Cardiol.* 2012 ;13:[ahead of print]
88. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanism, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 932-43.

89. Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension*. 2003; 41: 378-81.
90. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33: 71-80.
91. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation*. 1999; 99: 1866-71.
92. Grimby G, Saltin B. Physiological effects of physical training. *Scan J Rehab Med*. 1971; 3: 6-14.
93. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957; 35: 307-15.
94. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol*. 1996; 81: 780-8.
95. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, Goldstein S. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J*. 1999; 138: 233-40.

96. Helgerud J, Hoydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 665-71.
97. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11: 216-22.
98. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007; 115: 3086-94.
99. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slørdahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisløff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008; 118: 346-54.
100. Slordahl SA, Wang E, Hoff J, Kemi OJ, Amundsen BH, Helgerud J. Effective training for patients with intermittent claudication. *Scand Cardiovasc J.* 2005; 39: 244-49.
101. Takata KI, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 629-633.

102. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: *Life course analysis*. *Hypertens*. 2005; 46:1-7.
103. Evenson KR, Stevens J, Thomas R, Cai J. Effect of cardiorespiratory fitness on mortality among hypertensive and normotensive women and men. *Epidemiology*. 2004; 15: 565-72.
104. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10: 319-24.
105. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-13.